

Состав

действующее вещество: 1 капсула содержит 120 мг орлистата;

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия лаурилсульфат, повидон, тальк;

оболочка: индигокармин (Е 132), титана диоксид (Е 171), желатин, чернила пищевые (железа диоксид черный, аммиака раствор концентрированный, калия гидроксид, шеллак, пропиленгликоль).

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: жесткие желатиновые капсулы, непрозрачные, бирюзового цвета, с маркировкой на корпусе «XENICAL 120». Содержимое капсул – гранулы от белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства с периферическим механизмом действия, применяемые при ожирении.

Код АТХ А08А В01.

Фармакодинамика

Орлистат – мощный и специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, оказывает длительное действие. Его терапевтическое действие осуществляется в просвете желудка и тонкого кишечника и заключается в образовании ковалентных соединений с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз. Инактивированный фермент при этом теряет способность расщеплять жиры пищи, поступающие в форме триглицеридов, и влиять на свободные всасываемые свободные жирные кислоты и на моноглицериды.

В ходе исследований продолжительностью 2 года и продолжительностью 4 года в группе пациентов, получавших орлистат, и в группе плацебо применяли гипокалорийную диету в сочетании с лечением.

Анализ совокупности данных пяти исследований длительностью два года, посвященных применению орлистата и гипокалорийной диеты, показал, что через 12 недель лечения 37% пациентов, получавших орлистат, и 19%

пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали снижение массы тела по крайней мере на 5% по сравнению с показателем перед началом лечения. Из этих лиц 49% пациентов, проходивших лечение орлистатом, и 40% пациентов, получавших плацебо, в течение первого года лечения продолжали терять массу тела на $\geq 10\%$ по сравнению с показателем перед началом лечения. Напротив, из числа пациентов, которым через 12 недель лечения не удалось снизить массу тела на 5% от первоначального показателя, только 5% пациентов, получавших орлистат, и 2% пациентов, получавших плацебо, в течение первого года лечения продолжали терять массу тела на $\geq 10\%$ по сравнению с показателем перед началом лечения. В общем, через один год лечения количество пациентов в процентах, принимавших орлистат в дозе 120 мг и потерявших 10% массы тела или более, составило 20% в группе пациентов, получавших орлистат в дозе 120 мг, по сравнению с 8% пациентов, принимавших плацебо. Средняя разница потери массы тела между пациентами, получавшими препарат, и пациентами, получавшими плацебо, составила 3,2 кг.

Результаты клинического исследования XENDOS продолжительностью 4 года показали, что через 12 недель лечения 60% пациентов, получавших орлистат, и 35% пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали потерю массы тела по крайней мере на 5% от показателя перед началом лечения. Из этих лиц, 62% пациентов, проходивших лечение орлистатом, и 52% пациентов, получавших плацебо, в течение первого года лечения продолжали терять массу тела на $\geq 10\%$ по сравнению с показателем перед началом лечения. Напротив, из числа пациентов, которым через 12 недель лечения не удалось снизить массу тела на 5% от первоначального показателя, только 5% пациентов, получавших орлистат, и 4% пациентов, получавших плацебо, в течение первого года лечения продолжали терять массу тела на $\geq 10\%$ по сравнению с показателем перед началом лечения. Через 1 год лечения 41% пациентов, проходивших лечение орлистатом, и 21% пациентов, получавших плацебо, потеряли массу тела на 10%, причем средняя разница между двумя группами составляла 4,4 кг. Через 4 года лечения 21% пациентов, проходивших лечение орлистатом, и 10% пациентов, получавших плацебо, потеряли массу тела на 10%, причем средняя разница между группами составляла 2,7 кг.

В ходе исследования XENDOS количество пациентов, получавших орлистат или плацебо и потерявших массу тела по крайней мере на 5% через 12 недель лечения или на 10% в течение первого года лечения, было больше, чем в ходе пяти исследований продолжительностью 2 года. Причина такой разницы состоит в том, что 5 исследований продолжительностью 2 года включали период 4-недельной диеты и предварительного лечения с применением плацебо, в течение которого пациенты еще до начала основного курса лечения теряли в среднем 2,6 кг.

Результаты клинического исследования продолжительностью 4 года также позволили предположить, что потеря массы тела при лечении орлистата в течение исследования замедляла развитие сахарного диабета 2 типа (суммарное количество случаев развития сахарного диабета: 3,4% в группе орлистата по сравнению с 5,4% в группе плацебо). Подавляющее большинство случаев сахарного диабета наблюдалось в подгруппе пациентов с нарушенной переносимостью глюкозы перед началом лечения, причем доля таких пациентов составляла 21% от рандомизированных пациентов. Неизвестно, будут ли такие результаты положительно влиять на клинические последствия в отдаленной перспективе.

По результатам четырех исследований продолжительностью один год у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, недостаточно контролируемого противодиабетическими средствами, количество респондентов (потеря массы тела ≥ 10 кг) в процентах составило 11,3% в группе орлистата и 4,5% в группе плацебо. У пациентов группы орлистата средняя разница по сравнению с группой плацебо по поводу потери массы тела составляла от 1,83 до 3,06 кг, а средняя разница по сравнению с группой плацебо относительно снижения уровня HbA1c составляла от 0,18 до 0,55%. Не было продемонстрировано, что эффект понижения уровня HbA1c не зависит от понижения массы тела.

В ходе многоцентрового (США, Канада) двойно слепого плацебо-контролируемого исследования с параллельными группами 539 подростков с ожирением было рандомизировано у группы для получения или орлистата в дозе 120 мг ($n = 357$), или плацебо ($n = 182$) три раза в сутки. в течение 52 недель как дополнение к гипокалорийной диете и физическим упражнениям. Обе группы получали поливитаминные препараты. Первичной конечной точкой было изменение индекса массы тела (ИМТ) в конце исследования по сравнению с показателем перед началом лечения.

Результаты были существенно лучше в группе орлистата (разница ИМТ составляла 0,86 кг/м² в пользу орлистата). 9,5% пациентов, проходивших лечение орлистатом, по сравнению с 3,3% пациентов, получавших плацебо, потеряли массу тела на $\geq 10\%$ через 1 год лечения, причем средняя разница между двумя группами составила 2,6 кг. Большая разница в потере массы между исследуемыми группами прослеживается благодаря группе пациентов с потерей массы тела на $\geq 5\%$ через 12 недель лечения орлистата, на которых приходилось 19% начальной когорты исследования. Побочные эффекты, как правило, были такими же, как и у взрослых. В то же время, было зарегистрировано непонятно большее количество случаев переломов костей (6% по сравнению с 2,8% в группах орлистата и плацебо соответственно).

Фармакокинетика

Всасывание

Исследования с участием добровольцев с нормальной массой тела и ожирением показали, что действие на уровень абсорбции препарата является минимальным. Через 8 ч после перорального применения препарата неизмененный орлистат в плазме крови определить не удалось, а это значит, что его концентрация ниже уровня 5 нг/моль.

В общем, после применения терапевтических доз выявить неизмененный орлистат в плазме крови удавалось только спорадически, при этом концентрации его были крайне малы (< 10 нг/мл, или 0,02 мкмоль). Признаки кумуляции отсутствовали, что подтверждает минимальное всасывание препарата.

Распределение

Объем распределения определить нельзя, поскольку препарат очень плохо всасывается и нет системной фармакокинетики, которую можно определить. *In vitro* орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы крови (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

Метаболизм

По данным, полученным в эксперименте на животных, метаболизм орлистата осуществляется преимущественно в стенках желудочно-кишечного тракта. Приблизительно 42% от той минимальной фракции препарата, которая подвергается системному всасыванию у больных ожирением, приходится на два основных метаболита – М1 и М3.

Молекулы М1 и М3 имеют открытое β -лактонное кольцо и очень слабо ингибируют липазу (соответственно в 1000 и 2500 раз меньше орлистата). С учетом столь низкой ингибирующей активности и низких концентраций в плазме крови (в среднем 26 нг/мл и 108 нг/мл соответственно) после приема терапевтических доз эти метаболиты рассматриваются как фармакологически неактивные.

Вывод

Основным путем элиминации является выведение не всосавшегося препарата с калом. С калом выводилось примерно 97% принятой дозы, причем 83% - в виде неизмененного орлистата.

Кумулятивная почечная экскреция всех субстанций, структурно связанных с орлистатом, составляла менее 2% принятой дозы. Время до полной элиминации препарата из организма (с калом и мочой) составляет 3-5 суток. Соотношение путей выведения орлистата у добровольцев с обычной и лишней массой тела оказалось схожим. Как орлистат, так и его метаболиты, М1 и М3 могут подвергаться экскреции с желчью.

Показания

Терапия в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой у больных ожирением с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²), в том числе имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска .

Лечение орлистата следует прекратить через 12 недель при отсутствии снижения массы тела по меньшей мере на 5% по сравнению с исходной массой тела.

Противопоказания

Синдром хронической мальабсорбции, холестаз, гиперчувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата, период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Циклоспорин

При одновременном приеме Ксеникал и циклоспорина отмечалось снижение плазменных концентраций циклоспорина. Это может привести к понижению иммуносупрессивной эффективности циклоспорина. Поэтому одновременное назначение вместе с циклоспорином не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»). Однако при невозможности избежать одновременного применения орлистата и циклоспорина рекомендуется чаще определять концентрации циклоспорина в плазме крови после назначения орлистата и после его отмены у пациентов, получающих циклоспорин. Концентрацию циклоспорина в плазме крови необходимо мониторировать до его стабилизации.

Акарбоза

При отсутствии исследований фармакокинетического взаимодействия следует избегать одновременного применения орлистата и акарбозы.

Антикоагулянты для приема внутрь

При одновременном приеме с препаратом Ксеникал варфарина или других антикоагулянтов необходимо мониторировать показатели международного нормализованного отношения.

Жирорастворимые витамины

При одновременном приеме с препаратом Ксеникал отмечалось уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. У подавляющего большинства пациентов, участвовавших в клинических исследованиях лечения орлистата сроком до 4 полных лет, уровни витаминов А, D, Е, К и бета -каротина оставались в пределах нормального диапазона. Для обеспечения нормального питания пациентам, находящимся на диете для контроля массы тела, следует рекомендовать включать в рацион много фруктов и овощей и применять мультивитаминные добавки. Если пациенту рекомендовали поливитамины, то их следует принимать не менее чем через 2 ч после применения препарата Ксеникал или перед сном.

Амиодарон

При одновременном применении Ксеникал и амиодарона однократно наблюдалось незначительное снижение уровня амиодарона в плазме крови в ограниченном количестве здоровых добровольцев. У пациентов, получающих амиодарон, клиническое значение этого явления неясно, однако в некоторых случаях это может быть клинически значимым. У пациентов, одновременно получающих орлистат и амиодарон, рекомендуется усиление клинического и ЭКГ-мониторинга.

При одновременном применении орлистата и противосудорожных средств (вальпроат, ламотриджин) сообщалось о возникновении судорог. Причинная связь не установлена, однако пациентов необходимо мониторировать возможные изменения частоты и/или тяжести судорог.

Редко может возникать гипотиреоз и/или снижение контроля гипотиреоза. Механизм этого явления не доказан, однако возможно снижение всасывания солей йода и/или левотироксина (см. «Особенности применения»).

Сообщалось об отдельных случаях снижения эффективности антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных, антидепрессантов и антипсихотических средств (включая литий), что совпадало с началом терапии орлистатом у пациентов с хорошо контролируемым течением заболеваний. Поэтому следует тщательно рассмотреть все возможные последствия у таких пациентов, прежде чем начинать лечение орлистатом.

Отсутствие взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях с амитриптилином, аторвастатином, бигуанидами, фибратами, флуоксетином, правастатином, лозартаном, фентермином, дигоксином, фенитоином, нифедипином ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система). Отсутствие этих взаимодействий было продемонстрировано в ходе специальных исследований взаимодействий лекарственных средств.

Взаимодействие с пероральными контрацептивами и орлистатом не было продемонстрировано в ходе специальных исследований взаимодействия. Однако орлистат может косвенно снижать доступность пероральных контрацептивов, что может привести в редких случаях к неожиданной беременности. В случае тяжелой диареи рекомендуются дополнительные методы контрацепции.

Особенности применения

В клинических исследованиях снижение массы тела при применении препарата Ксеникал было менее выраженным у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем у пациентов без сахарного диабета. При использовании орлистата необходимо мониторировать лечение противодиабетическими лекарственными средствами.

Одновременное назначение вместе с циклоспорином не рекомендуется (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Больным следует рекомендовать следовать советам по диетическому питанию.

Возможность возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта может увеличиваться, если Ксеникал применяют на фоне питания, богатого жирами (например, при диете с расчетом 2000 ккал/сут, свыше 30 % будут составлять калории жирового происхождения, равную около 67 г жира). Суточное количество жиров следует распределять на три основных приема.

При применении препарата Ксеникал сообщалось о случаях ректального кровотечения. При появлении тяжелых и/или постоянных симптомов рекомендуется дальнейшее обследование.

Рекомендуется применение дополнительного метода контрацепции для предотвращения неэффективности пероральной контрацепции, возможной при тяжелой диарее.

Необходимо следить за показателями коагуляции у пациентов, одновременно получающих пероральные антикоагулянты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение орлистата может сопровождаться гипероксалурией и оксалатной нефропатией, что иногда приводит к почечной недостаточности. Этот риск повышается у пациентов с хроническими заболеваниями почек и уменьшением объема циркулирующей жидкости.

Редко может возникать гипотиреоз и/или снижение контроля гипотиреоза. Механизм этого явления не доказан, однако возможно снижение всасывания солей йода и/или левотироксина (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

У пациентов с эпилепсией орлистат может нарушать баланс противосудорожной терапии вследствие уменьшения всасывания противоэпилептических средств, что может привести к возникновению судорог (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Применение орлистата может потенциально уменьшать всасывание антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также негативно влиять на эффективность антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не влияет.

Применение в период беременности или кормления грудью

Нет клинических данных по применению орлистата беременным.

В исследованиях на животных не выявлено прямого или опосредованного негативного влияния на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие. Однако при отсутствии клинических данных Ксеникал не следует назначать беременным женщинам.

Выведение орлистата с грудным молоком не изучалось, поэтому его не следует применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза Ксеникал для взрослых – по 1 капсуле 120 мг вместе с водой непосредственно перед приемом пищи во время каждого основного приема пищи или не позднее чем через 1 час после еды. Если прием пищи пропущен или если пища не содержит жира, то применение Ксеникал также можно пропустить.

Пациентам необходимо получать сбалансированную, умеренно гипокалорийную диету, содержащую примерно 30% калорий в виде жиров. Рекомендуется питание, богатое фруктами и овощами. Суточное количество жиров, белков и углеводов следует распределять на 3 основных приема пищи.

Увеличение дозы препарата Ксеникал выше рекомендованной (120 мг 3 раза в сутки) не приводит к усилению его терапевтического эффекта. Применение орлистата сопровождается увеличением выделения жира с калом через 24-48 часов после приема препарата. В течение 48-72 часов после прекращения лечения выделение жира с фекалиями обычно возвращается к уровню, определяемому перед применением препарата Ксеникал.

Эффект применения препарата Ксеникал у больных с нарушениями функций почек и/или печени, а также у детей и пациентов пожилого возраста не исследовался.

Дети

Клинические исследования применения препарата Ксеникал детям не проводились. Нет соответствующих показаний к применению препарата Ксеникал у детей.

Передозировка

В клинических исследованиях у лиц с нормальной массой тела и больных ожирением применение разовых доз 800 мг орлистата или многократное применение препарата по 400 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней не сопровождалось появлением существенных нежелательных явлений. Кроме того, у больных ожирением есть опыт применения орлистата по 240 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

В течение постмаркетингового наблюдения в большинстве случаев передозировка орлистата либо сообщалось об отсутствии нежелательных явлений, либо нежелательные явления не отличались от тех, которые наблюдались при применении препарата в терапевтических дозах.

При выраженной передозировке орлистата рекомендуется контролировать состояние пациента в течение 24 часов. По данным исследований с участием

добровольцев и животных, любой системный эффект, который можно было бы связать с липазо-ингибирующими свойствами орлистата, должен быстро проходить.

Побочные реакции

Клинические исследования

Побочные эффекты Ксеникал в большинстве случаев проявляются со стороны желудочно-кишечного тракта. Количество случаев побочных реакций уменьшается при дальнейшем лечении орлистатом.

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), включая частные случаи. В каждой группе побочные реакции приводятся в порядке убывания серьезности.

Ниже приведены побочные реакции (первый год исследования), возникшие с частотой $> 2\%$ и распространенностью, на $\geq 1\%$ больше, чем при приеме плацебо, во время клинических исследований продолжительностью 1 и 2 года.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей; часто – инфекции нижних дыхательных путей.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – абдоминальная боль/дискомфорт, жирные выделения из прямой кишки, выделение газов из кишечника (метеоризм) с некоторым количеством стула, императивные позывы к дефекации, стеаторея, метеоризм, жидкий стул, маслянистые выделения ; часто – боль или дискомфорт в прямой кишке, мягкий стул, недержание кала, вздутие живота*, поражение зубов, поражение десен.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушение обмена веществ, метаболизма: очень часто – гипогликемия.

Инфекции и инвазии: очень часто – грипп.

Организм в целом: часто – слабость.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – дисменорея.

Психические расстройства: часто – тревожное состояние.

* - Только специфические побочные реакции, возникшие с частотой $>2\%$ и с распространенностью, на $\geq 1\%$ больше, чем при приеме плацебо, у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

В клинических исследованиях, длившихся 4 года, общая структура распределения побочных явлений была похожа на такую, которая сообщалась в исследованиях длительностью 1 и 2 года. При этом общая частота побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, возникших в течение первого года, снижалась с каждым годом в течение 4-летнего периода.

Опыт постмаркетингового внедрения (на базе спонтанных сообщений, частота неизвестна).

Лабораторные исследования: повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы. При одновременном назначении орлистата и антикоагулянтов зарегистрированы случаи снижения протромбина, повышения международного нормализованного отношения (МНО) и несбалансированности лечения антикоагулянтами, приводящими к изменению параметров гемостаза.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: ректальное кровотечение, дивертикулит, панкреатит.

Со стороны кожи и ее придатков: буллезная сыпь.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, которая проявлялась зудом, высыпаниями, крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом и анафилаксией.

Со стороны гепатобилиарной системы: холелитиаз, гепатит, который может быть серьезным. Сообщалось об отдельных летальных исходах или случаях, требовавших трансплантации печени.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: оксалатная нефропатия, что может привести к нарушению функций почек.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света.

Упаковка

По 21 капсуле в блистере в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ, Германия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Цигельхоф 23-24, Грайфсвальд, Мекленбург-Форпоммерн, 17489, Германия

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).